

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acyklowir Promedo, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 200 mg acyklowiru (*Aciclovirum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznaczeniem „ACL” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nawrotowej opryszczki warg i twarzy wywołanej przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) u dorosłych.

Leczenie nawrotowej opryszczki zewnętrznych narządów płciowych wywołanej przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) u dorosłych.

Produkt leczniczy Acyklowir Promedo może być stosowany jedynie u pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano zakażenie wirusem opryszczki pospolitej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt leczniczy Acyklowir Promedo należy podawać doustnie w dawce 200 mg pięć razy na dobę, co 4 godziny (z przerwą nocną), przez 5 dni.

W przypadku zakażeń nawracających szczególnie ważne jest rozpoczęcie leczenia w okresie prodromalnym (objawów zwiastunowych) lub tuż po pojawieniu się pierwszych zmian.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Acyklowir Promedo nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Acyklowir Promedo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy utrzymywać stan właściwego nawodnienia organizmu. Podczas leczenia zakażeń wirusem opryszczki pospolitej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, stosowanie zalecanych dawek doustnych nie prowadzi do kumulacji acyklowiru w organizmie w stężeniach większych niż uznane za bezpieczne podczas podawania dożylnego. Jednak pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 mL/min) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg dwa razy na dobę, mniej więcej co 12 godzin. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 mL/min., o sposobie dawkowania acyklowiru może zdecydować wyłącznie lekarz.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy brać pod uwagę możliwość zaburzenia czynności nerek i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego (patrz: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

U pacjentów w podeszłym wieku przyjmujących doustnie acyklowir należy utrzymywać stan właściwego nawodnienia organizmu.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając wodą. Produkt leczniczy Acyklowir Promedo można stosować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, walacyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, zwłaszcza odwodnionych i leczonych dużymi dawkami acyklowiru lub otrzymujących jednocześnie inne leki mogące uszkodzić nerki. Podczas podawania acyklowiru należy zapewnić pacjentowi odpowiednią podaż płynów, aby uniknąć ryzyka uszkodzenia nerek.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Acyklowir Promedo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2) oraz u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6), bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Acyklowir Promedo przez osoby z zmniejszoną odpornością (np. po przeszczepie szpiku kostnego, zakażone wirusem HIV) bez konsultacji z lekarzem. Osoby ze zmniejszoną odpornością powinny skonsultować się z lekarzem w sprawie leczenia jakiegokolwiek zakażenia.

Pacjenci, u których wystąpiła szczególnie ciężka nawrotowa opryszczka wargowa bądź szczególnie ciężka nawrotowa opryszczka zewnętrznych narządów płciowych, powinni zwrócić się do lekarza.

W przypadku zauważenia częstszych (> 6 w ciągu roku) i dłużej trwających (po 5 dniach terapii brak pozytywnych efektów leczenia) niż dotychczas nawrotów opryszczki, z bardziej nasilonymi objawami klinicznymi (m.in. gdy po 3-4 dniach terapii powstają nowe ogniska zakażenia), należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ może to świadczyć o niedoborze odporności lub zaburzeniach wchłaniania wymagających diagnostyki i potrzebie innego dawkowania acyklowiru. W tych przypadkach o sposobie dawkowania acyklowiru może zdecydować wyłącznie lekarz.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir jest wydalany głównie w postaci niezmienionej, w mechanizmie aktywnego wydzielania w kanalikach nerkowych. Jakiegokolwiek leki podawane jednocześnie, które współzawodniczą o ten mechanizm, mogą zwiększać stężenia acyklowiru w osoczu. Probenecyd i cymetydyna zwiększają pole pod krzywą (AUC) acyklowiru oraz zmniejszają klirens nerkowy acyklowiru. Podobne zwiększenia stężeń acyklowiru w osoczu i nieczynnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, leku immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów po przeszczepach, obserwowano podczas jednoczesnego podawania tych leków. Jednak nie ma konieczności zmiany dawkowania ze względu na szeroki przedział terapeutyczny acyklowiru.

Doświadczenie przeprowadzone u pięciu pacjentów płci męskiej wykazało, że jednoczesne stosowanie acyklowiru i podawanej ogólnie teofiliny powoduje zwiększenie AUC teofiliny o około 50%. Zaleca się kontrolowanie stężenia teofiliny w osoczu podczas jednoczesnego stosowania z acyklowirem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

U kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią produkt leczniczy może być stosowany tylko po wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Ciąża

Podawanie acyklowiru kobietom w ciąży należy rozważać jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza oczekiwane korzyści ze stosowania acyklowiru u matki przewyższają możliwość wystąpienia zagrożeń u płodu.

Po wprowadzeniu acyklowiru do obrotu prowadzony był rejestr dokumentujący rezultaty narażenia kobiet w ciąży na jakąkolwiek postać acyklowiru. Uzyskane dane nie wskazały na zwiększenia liczby wad wrodzonych płodu/novorodka wśród pacjentek narażonych na acyklowir w porównaniu do populacji ogólnej, a stwierdzone przypadki wad wrodzonych nie wykazywały cech umożliwiających potwierdzenie ich związku przyczynowego z leczeniem. W badaniach standardowych ogólnoustrojowe podawanie acyklowiru królikom, myszom i szczurom nie było embriotoksyczne ani teratogenne. W niestandardowych badaniach przeprowadzonych u samic szczura obserwowano wady płodów jedynie po podskórnym podaniu tak dużych dawek, że u matek występowały objawy toksyczności. Nie określono klinicznego znaczenia tych obserwacji. Dane z badań toksyczności reprodukcyjnej opisano w punkcie 5.3.

Karmienie piersią

Po doustnym podaniu acyklowiru w dawce 200 mg pięć razy na dobę, stężenie acyklowiru w mleku ludzkim wynosiło od 60% do 410% stężenia acyklowiru mierzonego w osoczu. Takie stężenie acyklowiru w mleku ludzkim mogłoby spowodować przyjmowanie acyklowiru przez oseska w dawce dobowej do 0,3 mg/kg masy ciała. Dlatego należy zachować ostrożność podając acyklowir kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu acyklowiru na płodność u kobiet. W badaniu z udziałem 20 mężczyzn z prawidłową liczbą plemników w nasieniu, którym podawano doustnie acyklowir w dawkach do 1 g na dobę przez okres do 6 miesięcy, nie obserwowano znaczącego klinicznie wpływu na liczbę, morfologię lub ruchliwość ludzkich plemników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W razie rozpatrywania zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych acyklowiru.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu acyklowiru na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponadto nie można przewidzieć szkodliwego wpływu na wykonywanie tych czynności na podstawie właściwości farmakologicznych substancji czynnej.

4.8 Działania niepożądane

Przedstawione poniżej częstotliwości występowania działań niepożądanych są jedynie przybliżone.

W większości przypadków nie było dostępnych danych, umożliwiających oszacowanie częstotliwości występowania działań niepożądanych. Ponadto działania niepożądane mogą się zmieniać w zależności od wskazania.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstotliwości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy.

Bardzo rzadko: pobudzenie, splątanie, drżenia, niezdolność ruchowa, zaburzenia wymowy, omamy, objawy psychotyczne, drgawki, senność, encefalopatia, śpiączka.

Powyższe działania niepożądane są zwykle przemijające i na ogół stwierdzane u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub innymi czynnikami predysponującymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny oraz aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczk.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypki (w tym z nadwrażliwości na światło).

Niezbędnie często: pokrzywka, przyspieszone, rozsiępane wypadanie włosów.

Ponieważ przyspieszone, rozsiępane wypadanie włosów może być związane z wieloma chorobami oraz ze stosowaniem wielu leków, jego związek z działaniem acyklowiru nie jest pewny.

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, ból nerek.

Ból nerek może być związany z niewydolnością nerki (nerek) lub krystalurią.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie, gorączka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Acyklowir tylko częściowo jest wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jednorazowe przyjęcie przez pacjenta dawki acyklowiru do 20 g zwykle nie wywołuje objawów toksyczności. Nieumyślne, powtarzające się doustne przedawkowanie acyklowiru przez okres kilku dni było związane z objawami ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty) i objawami neurologicznymi (ból głowy, splątanie).

Postępowanie

Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy toksyczności. Hemodializa znacząco zwiększa usuwanie acyklowiru z krwi, dlatego też może być brana pod uwagę jako alternatywne postępowanie w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; nukleozydy i nukleotydy, z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy.
Kod ATC: J05AB01

Acyklowir jest syntetycznym analogiem nukleozydu purynowego, który *in vitro* i *in vivo* hamuje namnażanie patogennych dla człowieka herpeswirusów, takich jak: wirus *Herpes simplex* (HSV) typu 1 i 2 oraz wirus *Varicella-zoster* (VZV).

Hamujące działanie acyklowiru na namnażanie wymienionych wirusów jest wysoce wybiórcze. W komórkach nie zakażonych endogenna kinaza tymidynowa (TK) nie wykorzystuje skutecznie acyklowiru jako substratu, skutkiem czego toksyczne działanie leku na komórki ssaków jest niewielkie. Natomiast TK pochodzenia wirusowego, kodowana przez HSV i VZV, fosforyluje acyklowir do pochodnej monofosforanowej (analogu nukleozydu), która następnie ulega fosforylacji przez enzymy komórkowe, kolejno do dwufosforanu i trójfosforanu acyklowiru. Trójfosforan acyklowiru stanowi substrat dla wirusowej polimerazy DNA i jest przez nią wbudowywany w wirusowy DNA, co w rezultacie powoduje zakończenie syntezy łańcucha DNA wirusa i hamuje jego replikację.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Acyklowir tylko częściowo wchłania się z przewodu pokarmowego. W stanie stacjonarnym średnie stężenie maksymalne w osoczu (C_{SSmaks}) po podawaniu leku w dawce 200 mg co 4 godz. wynosi 3,1 μ M (0,7 mikrogramów/mL), a odpowiednie stężenie minimalne (C_{SSmin}) wynosi 1,8 μ M (0,4 mikrogramów/mL). Po podawaniu leku w dawkach 400 mg i 800 mg co 4 godz. C_{SSmaks} wynosi odpowiednio 5,3 μ M (1,2 mikrogramów/mL) i 8 μ M (1,8 mikrogramów/mL), a C_{SSmin} 2,7 μ M (0,6 mikrogramów/mL) i 4 μ M (0,9 mikrogramów/mL).

U dorosłych po dożylnym podaniu acyklowiru okres półtrwania w osoczu wynosi ok. 2,9 godziny. Większość leku jest wydalana przez nerki w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy acyklowiru jest znacznie większy od klirensu kreatyniny, co wskazuje na udział wydzielania kanalikowego obok przesączania kłębuszkowego w wydalaniu leku przez nerki. Najistotniejszym metabolitem acyklowiru jest 9-karboksymetoksymetyloguanina, wydalana z moczem w ilości odpowiadającej ok. 10-15% podanej dawki. Podanie 1 g probenecydu na 60 minut przed zastosowaniem acyklowiru wydłuża okres półtrwania acyklowiru o 18%, a powierzchnię pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu zwiększa o 40%.

U dorosłych średnie stężenia maksymalne (C_{SSmaks}) po jednogodzinnej infuzji dożylniej acyklowiru w dawkach 2,5 mg/kg mc., 5 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio 22,7 μ M (5,1 mikrogramów/mL), 43,6 μ M (9,8 mikrogramów/mL) i 92 μ M (20,7 mikrogramów/mL). Stężenia C_{SSmin} po 7 godzinach wynosiły odpowiednio 2,2 μ M (0,5 mikrogramów/mL), 3,1 μ M (0,7 mikrogramów/mL) i 10,2 μ M (2,3 mikrogramów/mL).

Gdy dzieciom powyżej jednego roku życia zamiast dawki 5 mg/kg mc. podano 250 mg/m² powierzchni ciała, a zamiast dawki 10 mg/kg mc., dawkę 500 mg/m² powierzchni ciała, obserwowano podobne jak u dorosłych stężenia C_{SSmax} i C_{SSmin} .

U noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia, leczonych acyklowirem w dawkach 10 mg/kg mc., podawanych co 8 godzin w jednogodzinnej infuzji dożylniej, C_{SSmax} wynosiło 61,2 μM (13,8 mikrogramów/mL), a C_{SSmin} – 10,1 μM (2,3 mikrogramów/mL). Okres półtrwania leku w osoczu wyniósł wówczas 3,8 godziny. W oddzielnej grupie noworodków i niemowląt leczonych acyklowirem w dawkach 15 mg/kg mc., podawanych co 8 godzin, występowało zbliżone zwiększenie stężeń, proporcjonalne do dawki, z C_{max} wynoszącym 83,5 μM (18,8 mikrogramów/mL), a C_{min} – 14,1 μM (3,2 mikrogramów/mL). U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens ustrojowy acyklowiru zmniejsza się wraz z klirensiem kreatyniny, choć zmiany okresu półtrwania leku w osoczu są niewielkie. U pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek średni okres półtrwania acyklowiru wynosi 19,5 godzin. Średni okres półtrwania acyklowiru podczas hemodializy wynosi 5,7 godziny. Stężenie leku w osoczu podczas dializy zmniejsza się o ok. 60%.

Stężenie acyklowiru w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi ok. 50% stężenia w osoczu. Wiązanie acyklowiru z białkami osocza jest stosunkowo niewielkie (9-33%) i dlatego nie występują interakcje związane z konkurencyjnym wypieraniem przez inne leki acyklowiru z miejsca wiązania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki licznych badań *in vitro* oraz *in vivo* właściwości mutagennych acyklowiru wskazują, że nie stanowi on zagrożenia genetycznego dla człowieka.

Długotrwałe badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały właściwości rakotwórczych acyklowiru.

W badaniach standardowych ogólnoustrojowe podanie acyklowiru królikom, myszom i szczurom nie było embriotoksyczne ani teratogenne.

W niestandardowych badaniach samic szczura obserwowano wady płodów jedynie po podskórnym podaniu tak dużych dawek, że u matek występowały objawy toksyczności. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych obserwacji.

Acyklowir podany szczurom i psom w dawkach znacznie przekraczających dawki stosowane terapeutycznie wykazywał szkodliwy wpływ na spermatogenezę, mijający w większości przypadków po odstawieniu acyklowiru. W badaniach dwóch pokoleń myszy, acyklowir podawany doustnie nie wykazywał żadnego wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K30

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Promedo Pharma Products GmbH
Anklamer Straße 28
10115 Berlin, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO